



**(12) Ausschließungsposition**

**Erhöhtes Risiko für ADHS ! 17 Absätze !**

### Patentgesetz des DDA

vom 27.10.1983

COPIES OF THE

Uppdragsordare och tillhandahållare

## Dehydration Effects on the Body

## DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung verbleiblich:

[171]	DD C 07 C / 331 544 5	[72]	07.08.80	[44]	21.11.91	614
[171]	siehe [72]					
[171]	Neubert, Klaus; Dot, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Goin, Ilona-Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Faust, Jürgen; Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Heins, Jochen; Dr. rer. nat. Dipl.-Biol.; Benth, Alfred; Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Dr. med. Hans-Ulrich; Dr. rer. nat. Dipl.-Biochem.; Reichold, Johannes; Dipl.-Biochem.; Steinmetzer, Tostert-Dipl.-Biochem., DE					
[171]	Martin-Luther-Universität Halle - Wittenberg, Universitätsplatz 10, D - 4010 Halle, DE					
[72]	siehe [171]					

### Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Dipeptidyl Peptidase IV

(SS) Inhibitoren; Dipeptidyl Peptidase N; Aminoäuredesivate; heterocyclische Amidstruktur; Herstellung;

(57) Die Erfindung betrifft sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Dipeptidyl Peptidase IV auf der Basis spezieller, Ammoniumderivate mit heterocyclischer Amidstruktur, die die katalytische Aktivität des Enzyms in derartigen Form als auch in normalen oder pathologisch veränderten menschlichen und tierischen Seren, in Organen, Geweben und Zellen menschlicher, tierischer, pflanzlicher und mikrobieller Herkunft sowohl *in vivo* als auch *in vitro* kompetitiv hemmen und als potentielle Therapeutika in Bereichen der durch die Dipeptidyl Peptidase IV regulativ gesteuerten Stoffwechselprozesse zur Anwendung kommen. Die Erfindung lat zur Anwendung in der Medizin, insbesondere in der Immunbiologie und Pathologie und für die pharmazeutische Industrie von Bedeutung.

ISSN 0473-6451

## Series 2

**BEST AVAILABLE COPY**

04-04-2002

-1- 296 075

**Patientenabruch:**

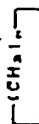
1. Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Dipeptidyl Peptidase IV, gekennzeichnet dadurch, dass Amino-Nureamide der allgemeinen Formel:

A-B

113

synthetisiert werden, worin A und B wle folgt definiert sind:

A = α-Aminocarbonsäure der Struktur H<sub>2</sub>N-CH(R)-COOH [R = aliphatischer, aromatischer oder heterocyclischer Rest, beispielsweise Alanin, Valin, Leucin, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Prolin, Lysin, Arginin, Histidin, Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure, Asparagin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Norleucin, Norleucine, Ornithin, 2,4-Diaminobuttersäure, α-Aminobuttersäure, vorzugsweise Isoleucin-jeweils in der L-Konfiguration, α-Aminoisobuttersäure, im Falle der trifunktionellen Aminosäuren auch die entsprechenden N<sup>a</sup>-oder C<sup>a</sup>-oder O- bzw. S-substituierten Derivate in der L-Konfiguration, vorzugsweise N<sup>a</sup>-Acyl, C<sup>a</sup>, bzw. O-Benzyl-Aminosäuren, beispielsweise N-Nitrobenzoyloxycarbonyl-L-Alanin, O-Benzyl-L-Serin, O-Benzyl-L-Tyrosin, L-Glutaminsäure-Y-Benzylester, L-Asparaginsäure-p-Benzylester sowie entsprechende, insbesondere durch Halogen, Nitro-, Hydroxy-, niedere lineare oder verzweigte Alkyl-, bzw. Alkoxy-, Reste ringsubstituierte Derivate des L-Phenylalanins, L-Tyrosins, L-Tryptophans, vorzugsweise 4-Nitro-L-Phenylalanin bzw. α-Imlincinosäuren]



der Struktur  $\text{H} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{COOH}$  mit  $n = 2, 3, 4$  beispielsweise L-Azetidin-2-carbonsäure, L-Prolin, L-Pipecollinsäure, verwendete Verbindungen wie L-3,4-Dehydroprolin, L-Thioprolin sowie die entsprechenden durch Halogen-, Nitro-, Hydrow-, Cyano-, nledere lineare oder verzweigte Alkyl- bzw. Alkoxyreste substituierten Derivate, beispielsweise L-4-Hydroxyprolin.

B = spezielle heterocyclische Amino oder heterocyclische Aminoaldehyde: Pyrrolin, Piperidin, Morpholin, Pyrazolidin, Piperazin, Oxazolin, Oxazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Azetidin, Aziridin vorzugsweise Pyrrolidin, Thiazolidin, L-Prolin, L-Thioprolin, sowie die entsprechenden durch Halogen-, Nitro- bzw. Alkylreste substituierten Derivate und ihre Darstellung ausgehend von X-A-Y bzw. X-AIZ-Y (im Falle einer unfunktionellen Aminosäure für A) durch Umsetzung mit B, worin A und B wie oben definiert sind, X für eine in der Peptidchemie gebräuchliche  $\alpha$ -Aminoschutzgruppe, vorzugsweise der tert. Butyloxycarbonyl-Rest steht, Z in Abhängigkeit von der Struktur der trifunktionellen Aminosäure eine gebräuchliche Seitenkettenschutzgruppe, bevorzugt vom tert. Butyl-Typ (tert. Butyloxycarbonyl, tert. Butylester, O- oder S-tert. Butyl) darstellt, und Y Hydroxy, Aktivester, bevorzugt Penicillioxyphenyl bzw. N-Hydroxy succinimidester bedeutet nach den in der Peptidchemie üblichen Methoden zur Knüpfung der Amidbindung, vorzugsweise über die Mischanhydridtechnik bzw. die Aktivestermethode erfolgt und anschließend die für X und Z eingesetzten Schutzgruppen mit den in der Peptidchemie üblichen Deblockierungsvorfahren für die oben genannten Schutzgruppen vom Butyl-Typ durch Acidolyse entfernt und falls erforderlich durch Umkristallisation bzw. durch Säulenchromatographie an Sephadex G 10 oder schwach saurem Ionenaustauscher gereinigt werden.

Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Dipeptidyl Peptidase IV nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Aminosäurederivate

11e-pyrrolid.

11e-thiazolid,

the mesolimbic, the prefrontal, the

He-thioprosinal.

**N'-4-Nitrobenzylloxycarbonyl-L-lysinevalleide**

**N<sup>o</sup>-4-Nitrobenzyl oxycarbonyl-L-lysine hydrochloride,**

**N<sup>6</sup>-4-Nitrobenzylloxycarbonyl-L-lysine- $\alpha$ -chloro-L-phenylalanine**

N'-4-Nitrobenzyloxycarbonyl-L-lysyl-L-phenylalanine

hinsichtlich ihrer inhibitorischen Wirkpotenz bevorzugte Verbindungen darstellen.

3. Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Diploptidyl Peptidase IV nach Anspruch 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß diese und/oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze die katalytische Aktivität des Enzyms in geringfügiger Form als auch in normaler oder pathologischer veränderter menschlicher und tierischer Organen, Geweben und Zellen menschlicher, tierischer, pflanzlicher und mikrobieller Herkunft sowohl in vivo als auch in vitro hemmen und als potentielle Therapeutika in Bereichen der durch die Diploptidyl Peptidase IV regulativ gesteuerten Stoffwechselprozesse für die Medizin von Bedeutung sind.

#### Anwendungsergebnisse der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Inhibitoren der Diploptidyl Peptidase IV (DP IV) auf der Basis spezieller Aminosäureester, die katalytische Aktivität des Enzyms in geringfügiger Form als auch in normaler oder pathologischer veränderter menschlicher und tierischer Organen, Geweben und Zellen menschlicher, tierischer, pflanzlicher und mikrobieller Herkunft sowohl in vivo als auch in vitro hemmen und als potentielle Therapeutika in Bereichen der durch die Diploptidyl Peptidase IV regulativ gesteuerten Stoffwechselprozesse für die Medizin von Bedeutung sind.

#### Charakteristika des bekannten Standes der Technik

Die Diploptidyl Peptidase IV ist ein im Stützorganismus ubiquitär vorhandenes Enzym. Sie ist eine Serinprotease mit ausgeprägter Substratspezifität, die katalytisch von N-Terminus Ende einer Peptid- oder Proteinsequenz die Struktur  $\text{X}_1\text{-Pro-Gly-X}_2$  abspaltet, vorausgesetzt, daß in dieser Peptidsequenz die Sequenz  $\text{X}_1\text{-Pro-Gly-X}_2$  vorhanden ist (vgl. Küllens et al., Diploptidyl Peptidase IV - Chemie, Biochemie und physiologische Aspekte, Beiträge zur Wirkstoffforschung, Heft 11, Akademie-Industrie-Komplex Arzneimittelwerk, 1981). Neue Befunde zeigen, daß die Diploptidyl Peptidase IV als ein physiologisches, biologisch relevantes Enzym zu sein scheint, das an einer Reihe von Stoffwechselprozessen, u. a. der Blutdruckregulation, Blutgefäßbildung und Zellproliferationsprozessen funktionell beteiligt ist (vgl. Küllens et al., Diploptidyl Peptidase IV - Biochemie, Physiologie und Pathologie, Beiträge zur Wirkstoffforschung, Heft 37, Akademie-Industrie-Komplex Arzneimittelwerk, 1981). Bekannt ist, daß  $\text{X}_1$ ,  $\text{Pro-Gly-X}_2$  oder  $\text{Pro-Gly-X}_2$  die katalytische Aktivität des Enzyms in geringfügiger Form als auch in normaler oder pathologischer veränderter menschlicher und tierischer Organen, Geweben und Zellen menschlicher, tierischer, pflanzlicher und mikrobieller Herkunft sowohl in vivo als auch in vitro hemmen und als potentielle Therapeutika in Bereichen der durch die Diploptidyl Peptidase IV regulativ gesteuerten Stoffwechselprozesse für die Medizin von Bedeutung sind.

#### Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, einfach herstellbare, hochwirksame reversible Inhibitoren für die Diploptidyl Peptidase IV auf der Basis spezieller Aminosäureester darzustellen, die katalytisch von N-Terminus Ende einer Peptid- oder Proteinsequenz die Struktur  $\text{X}_1\text{-Pro-Gly-X}_2$  abspaltet, vorausgesetzt, daß in dieser Peptidsequenz die Sequenz  $\text{X}_1\text{-Pro-Gly-X}_2$  vorhanden ist (vgl. Küllens et al., Diploptidyl Peptidase IV - Chemie, Biochemie und physiologische Aspekte, Beiträge zur Wirkstoffforschung, Heft 11, Akademie-Industrie-Komplex Arzneimittelwerk, 1981). Neue Befunde zeigen, daß die Diploptidyl Peptidase IV als ein physiologisches, biologisch relevantes Enzym zu sein scheint, das an einer Reihe von Stoffwechselprozessen, u. a. der Blutdruckregulation, Blutgefäßbildung und Zellproliferationsprozessen funktionell beteiligt ist (vgl. Küllens et al., Diploptidyl Peptidase IV - Biochemie, Physiologie und Pathologie, Beiträge zur Wirkstoffforschung, Heft 37, Akademie-Industrie-Komplex Arzneimittelwerk, 1981).

#### Darlegung des Wissens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Inhibitoren für die Diploptidyl Peptidase IV vom Aminosäureamid-Typ zu entwickeln, die reversibel die katalytische Aktivität der DP IV hemmen und sich durch folgende Vorteile auszeichnen:

1. Einfache Herstellbarkeit
2. Einfache und damit kostengünstige Herstellung
3. Gezielte Modifizierung der Inhibitorischen Wirkung durch Strukturmodifikation
4. Günstige pharmakologische Parameter im Sinne einer hohen Permeabilität
5. Hohe Blutzirkulation im Blut

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß Aminosäureamide der allgemeinen Formel



synthetisiert werden, wenn A und B wie folgt definiert sind:

- A = Aminosäureamide der Struktur  $\text{H}_2\text{N-CH(R)-COOH}$  (R = H oder H<sub>2</sub> oder H<sub>3</sub> oder H<sub>4</sub> oder H<sub>5</sub> oder H<sub>6</sub> oder H<sub>7</sub> oder H<sub>8</sub> oder H<sub>9</sub> oder H<sub>10</sub> oder H<sub>11</sub> oder H<sub>12</sub> oder H<sub>13</sub> oder H<sub>14</sub> oder H<sub>15</sub> oder H<sub>16</sub> oder H<sub>17</sub> oder H<sub>18</sub> oder H<sub>19</sub> oder H<sub>20</sub> oder H<sub>21</sub> oder H<sub>22</sub> oder H<sub>23</sub> oder H<sub>24</sub> oder H<sub>25</sub> oder H<sub>26</sub> oder H<sub>27</sub> oder H<sub>28</sub> oder H<sub>29</sub> oder H<sub>30</sub> oder H<sub>31</sub> oder H<sub>32</sub> oder H<sub>33</sub> oder H<sub>34</sub> oder H<sub>35</sub> oder H<sub>36</sub> oder H<sub>37</sub> oder H<sub>38</sub> oder H<sub>39</sub> oder H<sub>40</sub> oder H<sub>41</sub> oder H<sub>42</sub> oder H<sub>43</sub> oder H<sub>44</sub> oder H<sub>45</sub> oder H<sub>46</sub> oder H<sub>47</sub> oder H<sub>48</sub> oder H<sub>49</sub> oder H<sub>50</sub> oder H<sub>51</sub> oder H<sub>52</sub> oder H<sub>53</sub> oder H<sub>54</sub> oder H<sub>55</sub> oder H<sub>56</sub> oder H<sub>57</sub> oder H<sub>58</sub> oder H<sub>59</sub> oder H<sub>60</sub> oder H<sub>61</sub> oder H<sub>62</sub> oder H<sub>63</sub> oder H<sub>64</sub> oder H<sub>65</sub> oder H<sub>66</sub> oder H<sub>67</sub> oder H<sub>68</sub> oder H<sub>69</sub> oder H<sub>70</sub> oder H<sub>71</sub> oder H<sub>72</sub> oder H<sub>73</sub> oder H<sub>74</sub> oder H<sub>75</sub> oder H<sub>76</sub> oder H<sub>77</sub> oder H<sub>78</sub> oder H<sub>79</sub> oder H<sub>80</sub> oder H<sub>81</sub> oder H<sub>82</sub> oder H<sub>83</sub> oder H<sub>84</sub> oder H<sub>85</sub> oder H<sub>86</sub> oder H<sub>87</sub> oder H<sub>88</sub> oder H<sub>89</sub> oder H<sub>90</sub> oder H<sub>91</sub> oder H<sub>92</sub> oder H<sub>93</sub> oder H<sub>94</sub> oder H<sub>95</sub> oder H<sub>96</sub> oder H<sub>97</sub> oder H<sub>98</sub> oder H<sub>99</sub> oder H<sub>100</sub> oder H<sub>101</sub> oder H<sub>102</sub> oder H<sub>103</sub> oder H<sub>104</sub> oder H<sub>105</sub> oder H<sub>106</sub> oder H<sub>107</sub> oder H<sub>108</sub> oder H<sub>109</sub> oder H<sub>110</sub> oder H<sub>111</sub> oder H<sub>112</sub> oder H<sub>113</sub> oder H<sub>114</sub> oder H<sub>115</sub> oder H<sub>116</sub> oder H<sub>117</sub> oder H<sub>118</sub> oder H<sub>119</sub> oder H<sub>120</sub> oder H<sub>121</sub> oder H<sub>122</sub> oder H<sub>123</sub> oder H<sub>124</sub> oder H<sub>125</sub> oder H<sub>126</sub> oder H<sub>127</sub> oder H<sub>128</sub> oder H<sub>129</sub> oder H<sub>130</sub> oder H<sub>131</sub> oder H<sub>132</sub> oder H<sub>133</sub> oder H<sub>134</sub> oder H<sub>135</sub> oder H<sub>136</sub> oder H<sub>137</sub> oder H<sub>138</sub> oder H<sub>139</sub> oder H<sub>140</sub> oder H<sub>141</sub> oder H<sub>142</sub> oder H<sub>143</sub> oder H<sub>144</sub> oder H<sub>145</sub> oder H<sub>146</sub> oder H<sub>147</sub> oder H<sub>148</sub> oder H<sub>149</sub> oder H<sub>150</sub> oder H<sub>151</sub> oder H<sub>152</sub> oder H<sub>153</sub> oder H<sub>154</sub> oder H<sub>155</sub> oder H<sub>156</sub> oder H<sub>157</sub> oder H<sub>158</sub> oder H<sub>159</sub> oder H<sub>160</sub> oder H<sub>161</sub> oder H<sub>162</sub> oder H<sub>163</sub> oder H<sub>164</sub> oder H<sub>165</sub> oder H<sub>166</sub> oder H<sub>167</sub> oder H<sub>168</sub> oder H<sub>169</sub> oder H<sub>170</sub> oder H<sub>171</sub> oder H<sub>172</sub> oder H<sub>173</sub> oder H<sub>174</sub> oder H<sub>175</sub> oder H<sub>176</sub> oder H<sub>177</sub> oder H<sub>178</sub> oder H<sub>179</sub> oder H<sub>180</sub> oder H<sub>181</sub> oder H<sub>182</sub> oder H<sub>183</sub> oder H<sub>184</sub> oder H<sub>185</sub> oder H<sub>186</sub> oder H<sub>187</sub> oder H<sub>188</sub> oder H<sub>189</sub> oder H<sub>190</sub> oder H<sub>191</sub> oder H<sub>192</sub> oder H<sub>193</sub> oder H<sub>194</sub> oder H<sub>195</sub> oder H<sub>196</sub> oder H<sub>197</sub> oder H<sub>198</sub> oder H<sub>199</sub> oder H<sub>200</sub> oder H<sub>201</sub> oder H<sub>202</sub> oder H<sub>203</sub> oder H<sub>204</sub> oder H<sub>205</sub> oder H<sub>206</sub> oder H<sub>207</sub> oder H<sub>208</sub> oder H<sub>209</sub> oder H<sub>210</sub> oder H<sub>211</sub> oder H<sub>212</sub> oder H<sub>213</sub> oder H<sub>214</sub> oder H<sub>215</sub> oder H<sub>216</sub> oder H<sub>217</sub> oder H<sub>218</sub> oder H<sub>219</sub> oder H<sub>220</sub> oder H<sub>221</sub> oder H<sub>222</sub> oder H<sub>223</sub> oder H<sub>224</sub> oder H<sub>225</sub> oder H<sub>226</sub> oder H<sub>227</sub> oder H<sub>228</sub> oder H<sub>229</sub> oder H<sub>230</sub> oder H<sub>231</sub> oder H<sub>232</sub> oder H<sub>233</sub> oder H<sub>234</sub> oder H<sub>235</sub> oder H<sub>236</sub> oder H<sub>237</sub> oder H<sub>238</sub> oder H<sub>239</sub> oder H<sub>240</sub> oder H<sub>241</sub> oder H<sub>242</sub> oder H<sub>243</sub> oder H<sub>244</sub> oder H<sub>245</sub> oder H<sub>246</sub> oder H<sub>247</sub> oder H<sub>248</sub> oder H<sub>249</sub> oder H<sub>250</sub> oder H<sub>251</sub> oder H<sub>252</sub> oder H<sub>253</sub> oder H<sub>254</sub> oder H<sub>255</sub> oder H<sub>256</sub> oder H<sub>257</sub> oder H<sub>258</sub> oder H<sub>259</sub> oder H<sub>260</sub> oder H<sub>261</sub> oder H<sub>262</sub> oder H<sub>263</sub> oder H<sub>264</sub> oder H<sub>265</sub> oder H<sub>266</sub> oder H<sub>267</sub> oder H<sub>268</sub> oder H<sub>269</sub> oder H<sub>270</sub> oder H<sub>271</sub> oder H<sub>272</sub> oder H<sub>273</sub> oder H<sub>274</sub> oder H<sub>275</sub> oder H<sub>276</sub> oder H<sub>277</sub> oder H<sub>278</sub> oder H<sub>279</sub> oder H<sub>280</sub> oder H<sub>281</sub> oder H<sub>282</sub> oder H<sub>283</sub> oder H<sub>284</sub> oder H<sub>285</sub> oder H<sub>286</sub> oder H<sub>287</sub> oder H<sub>288</sub> oder H<sub>289</sub> oder H<sub>290</sub> oder H<sub>291</sub> oder H<sub>292</sub> oder H<sub>293</sub> oder H<sub>294</sub> oder H<sub>295</sub> oder H<sub>296</sub> oder H<sub>297</sub> oder H<sub>298</sub> oder H<sub>299</sub> oder H<sub>300</sub> oder H<sub>301</sub> oder H<sub>302</sub> oder H<sub>303</sub> oder H<sub>304</sub> oder H<sub>305</sub> oder H<sub>306</sub> oder H<sub>307</sub> oder H<sub>308</sub> oder H<sub>309</sub> oder H<sub>310</sub> oder H<sub>311</sub> oder H<sub>312</sub> oder H<sub>313</sub> oder H<sub>314</sub> oder H<sub>315</sub> oder H<sub>316</sub> oder H<sub>317</sub> oder H<sub>318</sub> oder H<sub>319</sub> oder H<sub>320</sub> oder H<sub>321</sub> oder H<sub>322</sub> oder H<sub>323</sub> oder H<sub>324</sub> oder H<sub>325</sub> oder H<sub>326</sub> oder H<sub>327</sub> oder H<sub>328</sub> oder H<sub>329</sub> oder H<sub>330</sub> oder H<sub>331</sub> oder H<sub>332</sub> oder H<sub>333</sub> oder H<sub>334</sub> oder H<sub>335</sub> oder H<sub>336</sub> oder H<sub>337</sub> oder H<sub>338</sub> oder H<sub>339</sub> oder H<sub>340</sub> oder H<sub>341</sub> oder H<sub>342</sub> oder H<sub>343</sub> oder H<sub>344</sub> oder H<sub>345</sub> oder H<sub>346</sub> oder H<sub>347</sub> oder H<sub>348</sub> oder H<sub>349</sub> oder H<sub>350</sub> oder H<sub>351</sub> oder H<sub>352</sub> oder H<sub>353</sub> oder H<sub>354</sub> oder H<sub>355</sub> oder H<sub>356</sub> oder H<sub>357</sub> oder H<sub>358</sub> oder H<sub>359</sub> oder H<sub>360</sub> oder H<sub>361</sub> oder H<sub>362</sub> oder H<sub>363</sub> oder H<sub>364</sub> oder H<sub>365</sub> oder H<sub>366</sub> oder H<sub>367</sub> oder H<sub>368</sub> oder H<sub>369</sub> oder H<sub>370</sub> oder H<sub>371</sub> oder H<sub>372</sub> oder H<sub>373</sub> oder H<sub>374</sub> oder H<sub>375</sub> oder H<sub>376</sub> oder H<sub>377</sub> oder H<sub>378</sub> oder H<sub>379</sub> oder H<sub>380</sub> oder H<sub>381</sub> oder H<sub>382</sub> oder H<sub>383</sub> oder H<sub>384</sub> oder H<sub>385</sub> oder H<sub>386</sub> oder H<sub>387</sub> oder H<sub>388</sub> oder H<sub>389</sub> oder H<sub>390</sub> oder H<sub>391</sub> oder H<sub>392</sub> oder H<sub>393</sub> oder H<sub>394</sub> oder H<sub>395</sub> oder H<sub>396</sub> oder H<sub>397</sub> oder H<sub>398</sub> oder H<sub>399</sub> oder H<sub>400</sub> oder H<sub>401</sub> oder H<sub>402</sub> oder H<sub>403</sub> oder H<sub>404</sub> oder H<sub>405</sub> oder H<sub>406</sub> oder H<sub>407</sub> oder H<sub>408</sub> oder H<sub>409</sub> oder H<sub>410</sub> oder H<sub>411</sub> oder H<sub>412</sub> oder H<sub>413</sub> oder H<sub>414</sub> oder H<sub>415</sub> oder H<sub>416</sub> oder H<sub>417</sub> oder H<sub>418</sub> oder H<sub>419</sub> oder H<sub>420</sub> oder H<sub>421</sub> oder H<sub>422</sub> oder H<sub>423</sub> oder H<sub>424</sub> oder H<sub>425</sub> oder H<sub>426</sub> oder H<sub>427</sub> oder H<sub>428</sub> oder H<sub>429</sub> oder H<sub>430</sub> oder H<sub>431</sub> oder H<sub>432</sub> oder H<sub>433</sub> oder H<sub>434</sub> oder H<sub>435</sub> oder H<sub>436</sub> oder H<sub>437</sub> oder H<sub>438</sub> oder H<sub>439</sub> oder H<sub>440</sub> oder H<sub>441</sub> oder H<sub>442</sub> oder H<sub>443</sub> oder H<sub>444</sub> oder H<sub>445</sub> oder H<sub>446</sub> oder H<sub>447</sub> oder H<sub>448</sub> oder H<sub>449</sub> oder H<sub>450</sub> oder H<sub>451</sub> oder H<sub>452</sub> oder H<sub>453</sub> oder H<sub>454</sub> oder H<sub>455</sub> oder H<sub>456</sub> oder H<sub>457</sub> oder H<sub>458</sub> oder H<sub>459</sub> oder H<sub>460</sub> oder H<sub>461</sub> oder H<sub>462</sub> oder H<sub>463</sub> oder H<sub>464</sub> oder H<sub>465</sub> oder H<sub>466</sub> oder H<sub>467</sub> oder H<sub>468</sub> oder H<sub>469</sub> oder H<sub>470</sub> oder H<sub>471</sub> oder H<sub>472</sub> oder H<sub>473</sub> oder H<sub>474</sub> oder H<sub>475</sub> oder H<sub>476</sub> oder H<sub>477</sub> oder H<sub>478</sub> oder H<sub>479</sub> oder H<sub>480</sub> oder H<sub>481</sub> oder H<sub>482</sub> oder H<sub>483</sub> oder H<sub>484</sub> oder H<sub>485</sub> oder H<sub>486</sub> oder H<sub>487</sub> oder H<sub>488</sub> oder H<sub>489</sub> oder H<sub>490</sub> oder H<sub>491</sub> oder H<sub>492</sub> oder H<sub>493</sub> oder H<sub>494</sub> oder H<sub>495</sub> oder H<sub>496</sub> oder H<sub>497</sub> oder H<sub>498</sub> oder H<sub>499</sub> oder H<sub>500</sub> oder H<sub>501</sub> oder H<sub>502</sub> oder H<sub>503</sub> oder H<sub>504</sub> oder H<sub>505</sub> oder H<sub>506</sub> oder H<sub>507</sub> oder H<sub>508</sub> oder H<sub>509</sub> oder H<sub>510</sub> oder H<sub>511</sub> oder H<sub>512</sub> oder H<sub>513</sub> oder H<sub>514</sub> oder H<sub>515</sub> oder H<sub>516</sub> oder H<sub>517</sub> oder H<sub>518</sub> oder H<sub>519</sub> oder H<sub>520</sub> oder H<sub>521</sub> oder H<sub>522</sub> oder H<sub>523</sub> oder H<sub>524</sub> oder H<sub>525</sub> oder H<sub>526</sub> oder H<sub>527</sub> oder H<sub>528</sub> oder H<sub>529</sub> oder H<sub>530</sub> oder H<sub>531</sub> oder H<sub>532</sub> oder H<sub>533</sub> oder H<sub>534</sub> oder H<sub>535</sub> oder H<sub>536</sub> oder H<sub>537</sub> oder H<sub>538</sub> oder H<sub>539</sub> oder H<sub>540</sub> oder H<sub>541</sub> oder H<sub>542</sub> oder H<sub>543</sub> oder H<sub>544</sub> oder H<sub>545</sub> oder H<sub>546</sub> oder H<sub>547</sub> oder H<sub>548</sub> oder H<sub>549</sub> oder H<sub>550</sub> oder H<sub>551</sub> oder H<sub>552</sub> oder H<sub>553</sub> oder H<sub>554</sub> oder H<sub>555</sub> oder H<sub>556</sub> oder H<sub>557</sub> oder H<sub>558</sub> oder H<sub>559</sub> oder H<sub>560</sub> oder H<sub>561</sub> oder H<sub>562</sub> oder H<sub>563</sub> oder H<sub>564</sub> oder H<sub>565</sub> oder H<sub>566</sub> oder H<sub>567</sub> oder H<sub>568</sub> oder H<sub>569</sub> oder H<sub>570</sub> oder H<sub>571</sub> oder H<sub>572</sub> oder H<sub>573</sub> oder H<sub>574</sub> oder H<sub>575</sub> oder H<sub>576</sub> oder H<sub>577</sub> oder H<sub>578</sub> oder H<sub>579</sub> oder H<sub>580</sub> oder H<sub>581</sub> oder H<sub>582</sub> oder H<sub>583</sub> oder H<sub>584</sub> oder H<sub>585</sub> oder H<sub>586</sub> oder H<sub>587</sub> oder H<sub>588</sub> oder H<sub>589</sub> oder H<sub>590</sub> oder H<sub>591</sub> oder H<sub>592</sub> oder H<sub>593</sub> oder H<sub>594</sub> oder H<sub>595</sub> oder H<sub>596</sub> oder H<sub>597</sub> oder H<sub>598</sub> oder H<sub>599</sub> oder H<sub>600</sub> oder H<sub>601</sub> oder H<sub>602</sub> oder H<sub>603</sub> oder H<sub>604</sub> oder H<sub>605</sub> oder H<sub>606</sub> oder H<sub>607</sub> oder H<sub>608</sub> oder H<sub>609</sub> oder H<sub>610</sub> oder H<sub>611</sub> oder H<sub>612</sub> oder H<sub>613</sub> oder H<sub>614</sub> oder H<sub>615</sub> oder H<sub>616</sub> oder H<sub>617</sub> oder H<sub>618</sub> oder H<sub>619</sub> oder H<sub>620</sub> oder H<sub>621</sub> oder H<sub>622</sub> oder H<sub>623</sub> oder H<sub>624</sub> oder H<sub>625</sub> oder H<sub>626</sub> oder H<sub>627</sub> oder H<sub>628</sub> oder H<sub>629</sub> oder H<sub>630</sub> oder H<sub>631</sub> oder H<sub>632</sub> oder H<sub>633</sub> oder H<sub>634</sub> oder H<sub>635</sub> oder H<sub>636</sub> oder H<sub>637</sub> oder H<sub>638</sub> oder H<sub>639</sub> oder H<sub>640</sub> oder H<sub>641</sub> oder H<sub>642</sub> oder H<sub>643</sub> oder H<sub>644</sub> oder H<sub>645</sub> oder H<sub>646</sub> oder H<sub>647</sub> oder H<sub>648</sub> oder H<sub>649</sub> oder H<sub>650</sub> oder H<sub>651</sub> oder H<sub>652</sub> oder H<sub>653</sub> oder H<sub>654</sub> oder H<sub>655</sub> oder H<sub>656</sub> oder H<sub>657</sub> oder H<sub>658</sub> oder H<sub>659</sub> oder H<sub>660</sub> oder H<sub>661</sub> oder H<sub>662</sub> oder H<sub>663</sub> oder H<sub>664</sub> oder H<sub>665</sub> oder H<sub>666</sub> oder H<sub>667</sub> oder H<sub>668</sub> oder H<sub>669</sub> oder H<sub>670</sub> oder H<sub>671</sub> oder H<sub>672</sub> oder H<sub>673</sub> oder H<sub>674</sub> oder H<sub>675</sub> oder H<sub>676</sub> oder H<sub>677</sub> oder H<sub>678</sub> oder H<sub>679</sub> oder H<sub>680</sub> oder H<sub>681</sub> oder H<sub>682</sub> oder H<sub>683</sub> oder H<sub>684</sub> oder H<sub>685</sub> oder H<sub>686</sub> oder H<sub>687</sub> oder H<sub>688</sub> oder H<sub>689</sub> oder H<sub>690</sub> oder H<sub>691</sub> oder H<sub>692</sub> oder H<sub>693</sub> oder H<sub>694</sub> oder H<sub>695</sub> oder H<sub>696</sub> oder H<sub>697</sub> oder H<sub>698</sub> oder H<sub>699</sub> oder H<sub>700</sub> oder H<sub>701</sub> oder H<sub>702</sub> oder H<sub>703</sub> oder H<sub>704</sub> oder H<sub>705</sub> oder H<sub>706</sub> oder H<sub>707</sub> oder H<sub>708</sub> oder H<sub>709</sub> oder H<sub>710</sub> oder H<sub>711</sub> oder H<sub>712</sub> oder H<sub>713</sub> oder H<sub>714</sub> oder H<sub>715</sub> oder H<sub>716</sub> oder H<sub>717</sub> oder H<sub>718</sub> oder H<sub>719</sub> oder H<sub>720</sub> oder H<sub>721</sub> oder H<sub>722</sub> oder H<sub>723</sub> oder H<sub>724</sub> oder H<sub>725</sub> oder H<sub>726</sub> oder H<sub>727</sub> oder H<sub>728</sub> oder H<sub>729</sub> oder H<sub>730</sub> oder H<sub>731</sub> oder H<sub>732</sub> oder H<sub>733</sub> oder H<sub>734</sub> oder H<sub>735</sub> oder H<sub>736</sub> oder H<sub>737</sub> oder H<sub>738</sub> oder H<sub>739</sub> oder H<sub>740</sub> oder H<sub>741</sub> oder H<sub>742</sub> oder H<sub>743</sub> oder H<sub>744</sub> oder H<sub>745</sub> oder H<sub>746</sub> oder H<sub>747</sub> oder H<sub>748</sub> oder H<sub>749</sub> oder H<sub>750</sub> oder H<sub>751</sub> oder H<sub>752</sub> oder H<sub>753</sub> oder H<sub>754</sub> oder H<sub>755</sub> oder H<sub>756</sub> oder H<sub>757</sub> oder H<sub>758</sub> oder H<sub>759</sub> oder H<sub>760</sub> oder H<sub>761</sub> oder H<sub>762</sub> oder H<sub>763</sub> oder H<sub>764</sub> oder H<sub>765</sub> oder H<sub>766</sub> oder H<sub>767</sub> oder H<sub>768</sub> oder H<sub>769</sub> oder H<sub>770</sub> oder H<sub>771</sub> oder H<sub>772</sub> oder H<sub>773</sub> oder H<sub>774</sub> oder H<sub>775</sub> oder H<sub>776</sub> oder H<sub>777</sub> oder H<sub>778</sub> oder H<sub>779</sub> oder H<sub>780</sub> oder H<sub>781</sub> oder H<sub>782</sub> oder H<sub>783</sub> oder H<sub>784</sub> oder H<sub>785</sub> oder H<sub>786</sub> oder H<sub>787</sub> oder H<sub>788</sub> oder H<sub>789</sub> oder H<sub>790</sub> oder H<sub>791</sub> oder H<sub>792</sub> oder H<sub>793</sub> oder H<sub>794</sub> oder H<sub>795</sub> oder H<sub>796</sub> oder H<sub>797</sub> oder H<sub>798</sub> oder H<sub>799</sub> oder H<sub>800</sub> oder H<sub>801</sub> oder H<sub>802</sub> oder H<sub>803</sub> oder H<sub>804</sub> oder H<sub>805</sub> oder H<sub>806</sub> oder H<sub>807</sub> oder H<sub>808</sub> oder H<sub>809</sub> oder H<sub>810</sub> oder H<sub>811</sub> oder H<sub>812</sub> oder H<sub>813</sub> oder H<sub>814</sub> oder H<sub>815</sub> oder H<sub>816</sub> oder H<sub>817</sub> oder H<sub>818</sub> oder H<sub>819</sub> oder H<sub>820</sub> oder H<sub>821</sub> oder H<sub>822</sub> oder H<sub>823</sub> oder H<sub>824</sub> oder H<sub>825</sub> oder H<sub>826</sub> oder H<sub>827</sub> oder H<sub>828</sub> oder H<sub>829</sub> oder H<sub>830</sub> oder H<sub>831</sub> oder H<sub>832</sub> oder H<sub>833</sub> oder H<sub>834</sub> oder H<sub>835</sub> oder H<sub>836</sub> oder H<sub>837</sub> oder H<sub>838</sub> oder H<sub>839</sub> oder H<sub>840</sub> oder H<sub>841</sub> oder H<sub>842</sub> oder H<sub>843</sub> oder H<sub>844</sub> oder H<sub>845</sub> oder H<sub>846</sub> oder H<sub>847</sub> oder H<sub>848</sub> oder H<sub>849</sub> oder H<sub>850</sub> oder H<sub>851</sub> oder H<sub>852</sub> oder H<sub>853</sub> oder H<sub>854</sub> oder H<sub>855</sub> oder H<sub>856</sub> oder H<sub>857</sub> oder H<sub>858</sub> oder H<sub>859</sub> oder H<sub>860</sub> oder H<sub>861</sub> oder H<sub>862</sub> oder H<sub>863</sub> oder H<sub>864</sub> oder H<sub>865</sub> oder H<sub>866</sub> oder H<sub>867</sub> oder H<sub>868</sub> oder H<sub>869</sub> oder H<sub>870</sub> oder H<sub>871</sub> oder H<sub>872</sub> oder H<sub>873</sub> oder H<sub>874</sub> oder H<sub>875</sub> oder H<sub>876</sub> oder H<sub>877</sub> oder H<sub>878</sub> oder H<sub>879</sub> oder H<sub>880</sub> oder H<sub>881</sub> oder H<sub>882</sub> oder H<sub>883</sub> oder H<sub>884</sub> oder H<sub>885</sub> oder H<sub>886</sub> oder H<sub>887</sub> oder H<sub>888</sub> oder H<sub>889</sub> oder H<sub>890</sub> oder H<sub>891</sub> oder H<sub>892</sub> oder H<sub>893</sub> oder H<sub>894</sub> oder H<sub>895</sub> oder H<sub>896</sub> oder H<sub>897</sub> oder H<sub>898</sub> oder H<sub>899</sub> oder H<sub>900</sub> oder H<sub>901</sub> oder H<sub>902</sub> oder H<sub>903</sub> oder H<sub>904</sub> oder H<sub>905</sub> oder H<sub>906</sub> oder H<sub>907</sub> oder H<sub>908</sub> oder H<sub>909</sub> oder H<sub>910</sub> oder H<sub>911</sub> oder H<sub>912</sub> oder H<sub>913</sub> oder H<sub>914</sub> oder H<sub>915</sub> oder H<sub>916</sub> oder H<sub>917</sub> oder H<sub>918</sub> oder H<sub>919</sub> oder H<sub>920</sub> oder H<sub>921</sub> oder H<sub>922</sub> oder H<sub>923</sub> oder H<sub>924</sub> oder H<sub>925</sub> oder H<sub>926</sub> oder H<sub>927</sub> oder H<sub>928</sub> oder H<sub>929</sub> oder H<sub>930</sub> oder H<sub>931</sub> oder H<sub>932</sub> oder H<sub>933</sub> oder H<sub>934</sub> oder H<sub>935</sub> oder H<sub>936</sub> oder H<sub>937</sub> oder H<sub>938</sub> oder H<sub>939</sub> oder H<sub>940</sub> oder H<sub>941</sub> oder H<sub>942</sub> oder H<sub>943</sub> oder H<sub>944</sub> oder H<sub>945</sub> oder H<sub>946</sub> oder H<sub>947</sub> oder H<sub>948</sub> oder H<sub>949</sub> oder H<sub>950</sub> oder H<sub>951</sub> oder H<sub>952</sub> oder H<sub>953</sub> oder H<sub>954</sub> oder H<sub>955</sub> oder H<sub>956</sub> oder H<sub>957</sub> oder H<sub>958</sub> oder H<sub>959</sub> oder H<sub>960</sub> oder H<sub>961</sub> oder H<sub>962</sub> oder H<sub>963</sub> oder H<sub>964</sub> oder H<sub>965</sub> oder H

2x. 1

30 mg Boc-2'-Hydroxyd werten in 1 ml 1 M HCl/ACl gelöst, mit 100 µl Thionyl versetzt und 30 Min. bei 0°C eingewirkt. Danach wurde der Anteil. Ver. eingeeignet und das Produkt mit Ether ausgefällt.

[illegible]

Temp: 116-174°C

10.5% (0.1% AcOH)

Dr. Simidžić in Dr. F. W. Dewe, BAW

$$\{1.23 \pm 0.27\} \cdot 10^4 \text{ M}$$

04-04-2002

**BEST AVAILABLE COPY**

Ausführungsteil

(1) werden folgende Abkürzungen verwendet:

Antikörper: L-Thiopyridin-4-carboxylat

SPin: L-Thiopyridin-4-carboxylat

AcOH: Essigsäure

NaCl: Natriumchlorid

CaCl<sub>2</sub>: Calciumchlorid

DC: Dünnschichtchromatographie

DMF: Dimethylformamid

d. Th: Diäthyläther

CE: Ethylacetat

LiOH: Lithiumhydroxid

Sp: Schmelzpunkt

h: Schmelzpunkt

LiVas: Lithiumvalerat

LiAl: Lithiumaluminat

MeOH: Methanol

Me: Methyl

MEM: Methyläther

CHP: N-Ethylmorpholin

PhA: N-Ethylmorpholin

RT: N-Ethylmorpholin

SC: N-Ethylmorpholin

TEA: N-Ethylmorpholin

THF: Tetrahydrofuran

ZINO: 4-Hydroxy-2-pyridinyl

Unter „übercher Ausarbeitung“ versteht man:

Nach dem Ausarbeitung wird das jeweilige Rohprodukt in Essigsäure aufgenommen und die Lösung nachfolgender Nachbehandlung mit Wasser (NCl) gelöst, dreimal mit 5%iger KHSO<sub>4</sub>-Lösung, zweimal mit Wasser, dreimal mit destilliertem Wasser und schließlich dreimal mit 5%iger KHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Rohprodukt durch Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum isoliert.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Die Rohprodukte werden in einem Vakuum (ca. 10<sup>-2</sup> Torr) zur Gewinnung des Rohprodukts auf 50°C getrocknet.

Bespiel 1

L-Valin-pyridinylid-hydrochlorid (H<sub>2</sub>N-Val-N) ☐ HCl

1. 100 mg D-Val-OH wurden in 20 ml Essigsäure bei -10°C mit 600 µl MEM und 650 µl CAIBE versetzt. Nach 8 Min. Nach 4.17 ml Pyridinlösung und nach 1 h bei -20°C und über Nacht bei RT rühren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das obige

Das Val-N ☐ wurde bei RT 30 Min. mit 2 N HCl/Essigsäure behandelt. Nach Einengen des LML Val. in Essigsäure des Produkt

Ein Produkt in Essigsäure in Essigsäure

Ausbeute: 820 mg (80,2 % d. Th.)

Sp: 178-180°C

LiVas: +33,97°C (c = 1, AcOH)

DC: einheitlich in BAU, BEWE und BPEW

Ki: 14,75 ± 0,31 · 10<sup>-3</sup> M

Bespiel 11

L-Thiopyridinylid-hydrochlorid (H<sub>2</sub>N-Val-N) ☐ HCl

1. 100 mg D-Val-OH wurden in 20 ml Essigsäure bei -10°C mit 600 µl MEM und 650 µl CAIBE versetzt. Nach 8 Min. Nach 4.17 ml Pyridinlösung und nach 1 h bei -20°C und über Nacht bei RT rühren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das obige

Das Val-N ☐ wurde bei RT 30 Min. mit 2 N HCl/Essigsäure behandelt. Nach Einengen des LML Val. in Essigsäure des Produkt

Ein Produkt in Essigsäure in Essigsäure

Ausbeute: 760 mg (80,8 % d. Th.)

Sp: 179-184°C

LiVas: +29,31°C (c = 1, AcOH)

DC: einheitlich in BAU, BPEW und BPEW

Ki: 12,43 ± 0,31 · 10<sup>-3</sup> M

Bespiel 1V

L-Thiopyridinylid-hydrochlorid

IV. 1. D-Val-Sp-N ☐ HCl

1. 100 mg D-Val-OH wurden in 20 ml Essigsäure bei -10°C mit 600 µl MEM und 650 µl CAIBE versetzt. Nach 8 Min. Nach 4.17 ml Pyridinlösung und nach 1 h bei -20°C und über Nacht bei RT rühren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das obige

Das Val-N ☐ wurde bei RT 30 Min. mit 2 N HCl/Essigsäure behandelt. Nach Einengen des LML Val. in Essigsäure des Produkt

Ein Produkt in Essigsäure in Essigsäure

Ausbeute: 418 mg (80,8 % d. Th.)

Sp: 104-109°C

LiVas: -154,27°C (c = 0,87, AcOH)

DC: einheitlich in BAU, CM, EPEW

Ki: 12,43 ± 0,31 · 10<sup>-3</sup> M

Bespiel 1V

L-Thiopyridinylid-hydrochlorid

IV. 1. D-Val-Sp-N ☐ HCl

1. 100 mg D-Val-OH wurden in 20 ml Essigsäure bei -10°C mit 600 µl MEM und 650 µl CAIBE versetzt. Nach 8 Min. Nach 4.17 ml Pyridinlösung und nach 1 h bei -20°C und über Nacht bei RT rühren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das obige

Das Val-N ☐ wurde bei RT 30 Min. mit 2 N HCl/Essigsäure behandelt. Nach Einengen des LML Val. in Essigsäure des Produkt

Ein Produkt in Essigsäure in Essigsäure

Ausbeute: 183 mg (80,8 % d. Th.)

Sp: 164-166°C

LiVas: -133,77°C (c = 0,87, AcOH)

DC: einheitlich in BAU, BEWE, BPEW

Ki: 12,95 ± 0,41 · 10<sup>-3</sup> M

Bespiel 1V

L-Thiopyridinylid-hydrochlorid

V. 1. D-Val-Sp-N ☐ HCl

1. 100 mg D-Val-OH wurden in 20 ml Essigsäure bei -10°C mit 600 µl MEM und 650 µl CAIBE versetzt. Nach 8 Min. Nach 4.17 ml Pyridinlösung und nach 1 h bei -20°C und über Nacht bei RT rühren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das obige

Das Val-N ☐ wurde bei RT 30 Min. mit 2 N HCl/Essigsäure behandelt. Nach Einengen des LML Val. in Essigsäure des Produkt

Ein Produkt in Essigsäure in Essigsäure

Ausbeute: 952 mg (81,1 % d. Th.)

Sp: -14,1°C (c = 0,4, AcOH)

DC: einheitlich in BAU, CM, EPEW

Ki: 12,43 ± 0,31 · 10<sup>-3</sup> M

Bespiel 1V

L-Thiopyridinylid-hydrochlorid

V. 1. D-Val-Sp-N ☐ HCl

1. 100 mg D-Val-OH wurden in 20 ml Essigsäure bei -10°C mit 600 µl MEM und 650 µl CAIBE versetzt. Nach 8 Min. Nach 4.17 ml Pyridinlösung und nach 1 h bei -20°C und über Nacht bei RT rühren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das obige

Das Val-N ☐ wurde bei RT 30 Min. mit 2 N HCl/Essigsäure behandelt. Nach Einengen des LML Val. in Essigsäure des Produkt

Ein Produkt in Essigsäure in Essigsäure

Ausbeute: 952 mg (81,1 % d. Th.)

Sp: -14,1°C (c = 0,4, AcOH)

DC: einheitlich in BAU, CM, EPEW

Ki: 12,43 ± 0,31 · 10<sup>-3</sup> M

Zur Ermittlung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen 1,2-substituierten OP IV-Inhibitoren wurden die Ki-Werte durch

Aufklärung nach Otsu (1981) (J. Pharm. Med., 1981) (Vergleich mit dem Schmelzpunkt von mindestens

3. 100 mg D-Val-OH wurden in 20 ml Essigsäure bei -10°C mit 600 µl MEM und 650 µl CAIBE versetzt. Nach 8 Min. Nach 4.17 ml Pyridinlösung und nach 1 h bei -20°C und über Nacht bei RT rühren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das obige

Das Val-N ☐ wurde bei RT 30 Min. mit 2 N HCl/Essigsäure behandelt. Nach Einengen des LML Val. in Essigsäure des Produkt

Ein Produkt in Essigsäure in Essigsäure

Ausbeute: 183 mg (80,8 % d. Th.)

Sp: 164-166°C

LiVas: -133,77°C (c = 0,87, AcOH)

DC: einheitlich in BAU, BEWE, BPEW

Ki: 12,95 ± 0,41 · 10<sup>-3</sup> M

Bespiel 1V

L-Thiopyridinylid-hydrochlorid

V. 1. D-Val-Sp-N ☐ HCl

1. 100 mg D-Val-OH wurden in 20 ml Essigsäure bei -10°C mit 600 µl MEM und 650 µl CAIBE versetzt. Nach 8 Min. Nach 4.17 ml Pyridinlösung und nach 1 h bei -20°C und über Nacht bei RT rühren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das obige

Das Val-N ☐ wurde bei RT 30 Min. mit 2 N HCl/Essigsäure behandelt. Nach Einengen des LML Val. in Essigsäure des Produkt

Ein Produkt in Essigsäure in Essigsäure

Ausbeute: 952 mg (81,1 % d. Th.)

Sp: -14,1°C (c = 0,4, AcOH)

DC: einheitlich in BAU, CM, EPEW

Ki: 12,43 ± 0,31 · 10<sup>-3</sup> M

Bespiel 1V

L-Thiopyridinylid-hydrochlorid

V. 1. D-Val-Sp-N ☐ HCl

1. 100 mg D-Val-OH wurden in 20 ml Essigsäure bei -10°C mit 600 µl MEM und 650 µl CAIBE versetzt. Nach 8 Min. Nach 4.17 ml Pyridinlösung und nach 1 h bei -20°C und über Nacht bei RT rühren. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das obige

Das Val-N ☐ wurde bei RT 30 Min. mit 2 N HCl/Essigsäure behandelt. Nach Einengen des LML Val. in Essigsäure des Produkt

Ein Produkt in Essigsäure in Essigsäure

Ausbeute: 952 mg (81,1 % d. Th.)

Sp: -14,1°C (c = 0,4, AcOH)

DC: einheitlich in BAU, CM, EPEW